IL-KUMMISSJONI
EWROPEA

Strasburgu, 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

**ANNESSI**

**tal-**

**Proposta għal**

**REGOLAMENT TAL-PARLAMENT EWROPEW U TAL-KUNSILL**

**dwar l-istabbiliment ta' qafas ta' miżuri għat-tisħiħ tas-setturi tal-bijoteknoloġija u tal-bijomanifattura tal-Unjoni b'mod partikolari fil-qasam tas-saħħa u li jemenda r-Regolamenti (KE) Nru 178/2002, (KE) Nru 1394/2007, (UE) Nru 536/2014, (UE) 2019/6, (UE) 2024/795 u (UE) 2024/1938 (l-Att Ewropew dwar il-Bijoteknoloġija)**

{SWD(2025) 1055 final}

## ANNESS I

### Prodotti tal-Bijoteknoloġija ta' Ħassib

**1. Tagħmir kompatt għas-sinteżi tal-aċidi nukleiċi**

Kwalunkwe strument iddisinjat, ikkummerċjalizzat jew ikkonfigurat biex jissintetizza *de novo* l-aċidi nuklejċi (DNA, RNA) jew l-analogi tal-bażijiet tagħhom, inklużi LNA, PNA u XNA, b'mezzi kimiċi jew enżimatiċi għall-użu minn utent individwali, laboratorju jew faċilità.

**2. Sekwenzi ta' ħassib**

Molekuli ta' aċidi nuklejċi polimeriċi li jkunu ġew sintetizzati *de novo* (mingħajr mudell), inkluż RNA jew DNA b'katina waħda jew doppja li tkun mill-inqas 50 nukleotid twila, jew is-sekwenza korrispondenti tal-aċidi amminiċi ta' mill-inqas 17-il aċidu amminiku, u li jissodisfaw mill-inqas wieħed mill-kriterji li ġejjin:

(a) huma konkordanza eżatta jew l-aħjar konkordanza ma' sekwenza ta' aġent elenkat fuq listi ta' kontroll rikonoxxuti internazzjonalment li hija jew (i) speċifika għal kwalunkwe virus elenkat jew (ii) speċifika għal kwalunkwe batterju elenkat li, fih innifsu jew permezz tal-prodotti traskritti jew tradotti tiegħu, jirrappreżenta periklu sinifikanti għas-saħħa tal-bniedem, tal-annimali jew tal-pjanti. Dan il-kriterju għandu jeskludi l-każijiet fejn is-sekwenza bil-konkordanza tkun element mhux ta' ħsara preżenti b'mod ċar f'aġent mhux regolat, inklużi ġeni tal-manutenzjoni mingħajr funzjoni patoġenika;

(b) huma raġonevolment mistennija, abbażi tal-istandards internazzjonali, l-evidenza xjentifika kurrenti u l-aħjar prattiki tal-industrija għat-tbassir tal-funzjoni bijoloġika mis-sekwenza, li jżidu l-kapaċità ta' aġent bijoloġiku li jintuża biex jikkawża deliberatament mard jew mewt, permezz ta' kontribuzzjonijiet għall-patoġeniċità, it-tossiċità, jew kriterji oħra, anke jekk ma jkunx derivat minn aġent elenkat;

(c) għandhom il-potenzjal li jiġu assemblati f'sekwenza li hija mill-inqas 200 nukleotidu twila u li tissodisfa l-punt (a) jew (b) jekk tiġi kkombinata ma' aċidi nukleiċi sintetiċi oħra fornuti mill-istess operatur ekonomiku lil dak il-klijent f'ordni bil-kwantità jew f'diversi ordnijiet matul it-12-il xahar preċedenti.

## ANNESS II

**L-Annessi tar-Regolament (UE) 536/2014 huma emendati kif ġej:**

(1) L-Anness I huwa sostitwit b'dan li ġej:

"Anness I

Parti I

### A. INTRODUZZJONI U PRINĊIPJI ĠENERALI

1. L-isponsor għandu, fejn xieraq, jirreferi għal kwalunkwe applikazzjoni preċedenti. Jekk dawn l-applikazzjonijiet ikunu ġew isottomessi minn sponsor ieħor, għandu jiġi sottomess il-ftehim bil-miktub minn dak l-isponsor.

2. Fejn prova klinika jkollha aktar minn sponsor wieħed, għandha tiġi sottomessa informazzjoni dettaljata dwar ir-responsabilitajiet ta' kull wieħed mill-isponsors fil-fajl tal-applikazzjoni.

3. L-applikazzjoni għandha tiġi ffirmata mill-isponsor jew rappreżentant tal-isponsor. Din il-firma tikkonferma li l-isponsor huwa sodisfatt li:

   (a) l-informazzjoni pprovduta hija kompluta;

   (b) id-dokumenti mehmuża jikkostitwixxu rendikont preċiż tal-informazzjoni disponibbli;

   (c) il-prova klinika għandha ssir f'konformità mal-protokoll; u

   (d) il-prova klinika għandha ssir f'konformità ma' dan ir-Regolament.

4. Il-fajl tal-applikazzjoni għal applikazzjoni limitata għall-Parti I tar-rapport ta' valutazzjoni msemmi fl-Artikolu 11 għandu jkun limitat għat-taqsimiet B sa J u Q ta' dan l-Anness.

5. (imħassar)

### B. ITTRA TA' AKKUMPANJAMENT

6. L-ittra ta' akkumpanjament għandha tispeċifika n-numru tal-prova tal-UE u n-numru tal-prova universali u għandha tiġbed l-attenzjoni għal kwalunkwe karatteristika li tkun partikolari għall-prova klinika.

7. Madankollu, fl-ittra ta' akkumpanjament ma huwiex meħtieġ li tiġi riprodotta l-informazzjoni li diġà tinsab fil-formola tal-applikazzjoni tal-UE, bl-eċċezzjonijiet li ġejjin:

   (a) il-karatteristiċi speċifiċi tal-popolazzjoni involuta fil-prova klinika, bħal suġġetti li ma humiex kapaċi jagħtu l-kunsens infurmat, il-minuri u nisa tqal jew li qed ireddgħu;

   (b) jekk il-prova klinika tinvolvix l-ewwel amministrazzjoni ta' sustanza attiva ġdida għall-bnedmin;

   (c) jekk il-parir xjentifiku dwar il-prova klinika jew il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ngħatax mill-Aġenzija, minn Stat Membru jew minn pajjiż terz;

   (d) jekk il-prova klinika hijiex parti jew hijiex maħsuba biex tkun parti minn Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika (PIP, Paediatric Investigation Plan) kif imsemmi fit-Titolu II, il-Kapitolu 3, tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006 (jekk l-Aġenzija tkun diġà ħarġet deċiżjoni dwar il-PIP, l-ittra ta'

akkumpanjament ikun fiha link għad-Deċiżjoni tal-Aġenzija fuq is-sit web tagħha);

(e) jekk il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jew il-prodotti mediċinali awżiljarji humiex prodott narkotiku, psikotropiku jew radjofarmaċewtiku;

(f) jekk il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jikkonsistux minn jew fihomx organiżmu jew organiżmi ġenetikament modifikati;

(fa) jekk il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jikkonsistux minn jew fihomx organiżmu(i) ġenetikament modifikat(i) u, fejn applikabbli, jekk jaqgħux f'waħda jew aktar mill-kategoriji elenkati fl-Artikolu 4a(1), il-punti (a) sa (d), tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007;

(g) jekk l-isponsor ikunx kiseb dežinjazzjoni ta' orfni għall-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għal kundizzjoni orfni;

(h) lista komprensiva, inkluż l-istatus regolatorju tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni kollha u lista tal-prodotti mediċinali awżiljarji kollha; u

(i) lista tal-apparat mediku li jrid jiġi investigat fil-prova klinika imma li ma huwiex parti mill-prodott jew prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, flimkien ma' dikjarazzjoni dwar jekk l-apparat mediku huwiex immarkat b'KE għall-użu intenzjonat.

8. L-ittra ta' akkumpanjament għandha tindika fejn tinsab l-informazzjoni msemmija fil-paragrafu 7 fil-fajl tal-applikazzjoni.

9. L-ittra ta' akkumpanjament għandha tindika jekk il-prova klinika titqiesx mill-isponsor bħala prova klinika minima jew b'livell baxx ta' intervent u għandu jkollha ġustifikazzjoni dettaljata ta' dan.

10. L-ittra ta' akkumpanjament għandha tindika jekk il-metodoloġija tal-prova klinika teħtieġx li gruppi ta' suġġetti pjuttost milli suġġetti individwali jiġu allokati biex jirċievu prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni differenti fi prova klinika, u bħala konsegwenza jekk hux se jingħata kunsens infurmat permezz ta' mezzi semplifikati.

11. L-ittra ta' akkumpanjament għandha tindika l-post fil-fajl tal-applikazzjoni fejn tinsab l-informazzjoni neċessarja biex jiġi vvalutat jekk reazzjoni avversa hijiex reazzjoni avversa serja mhux mistennija suspettata, jiġifieri l-informazzjoni ta' referenza dwar is-sikurezza.

12. Fil-każ ta' preżentazzjoni mill-ġdid, l-ittra ta' akkumpanjament għandha tispeċifika n-numru tal-prova tal-UE għall-applikazzjoni tal-prova klinika preċedenti, tenfasizza t-tibdil kif imqabbel mal-preżentazzjoni preċedenti u, fejn ikun applikabbli, tispeċifika kif ġiet ittrattata kwalunkwe kwistjoni mhux solvuta fl-ewwel sottomissjoni.

12a. L-ittra ta' akkumpanjament għandha tinkludi sommarju tal-attivitajiet li jkunu ppjanati li jitwettqu barra mis-siti ta' prova tradizzjonali, iffaċilitati minn teknoloġiji diġitali, proċeduri mill-bogħod, u mudelli alternattivi ta' twassil fil-provi kliniċi.

## C. FORMOLA TA' APPLIKAZZJONI TAL-UE

13. Il-formola ta’ applikazzjoni tal-UE kompluta kif xieraq.

## D. PROTOKOL

14. Il-protokoll għandu jiddeskrivi l-objettiv, it-tfassil, il-metodoloġija, il-kunsiderazzjonijiet statistiċi, l-għan u l-organizzazzjoni tal-prova klinika.

15. Il-protokoll għandu jiġi identifikat permezz ta’:

    (a) it-titolu tal-prova klinika;

    (b) in-numru tal-prova tal-UE;

    (c) in-numru tal-kodiċi tal-protokoll tal-isponsor speċifiku għall-verżjonijiet kollha tiegħu (jekk relevanti);

    (d) id-data u n-numru tal-verżjoni, li trid tiġi aġġornata meta tiġi emendata;

    (e) titolu qasir jew isem assenjat lill-protokoll; u

    (f) l-isem u l-indirizz tal-isponsor, kif ukoll l-isem u l-funzjoni tar-rappreżentant jew rappreżentanti tal-isponsor awtorizzat biex jiffirma l-protokoll jew kwalunkwe modifika sostanzjali għall-protokoll.

16. Fejn possibbli, il-protokoll għandu jkun miktub f’format faċilment aċċessibbli u li tista’ tfittex fih, iktar milli stampi skennjati.

17. Il-protokoll għandu tal-inqas jinkludi:

    (a) dikjarazzjoni li l-prova klinika għandha ssir f’konformità mal-protokoll, ma’ dan ir-Regolament u mal-prinċipji ta’ prattika klinika tajba;

    (b) lista komprensiva tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta’ investigazzjoni kollha u tal-prodotti mediċinali awżiljarji kollha;

    (c) sommarju ta’ sejbiet minn studji mhux kliniċi li potenzjalment għandhom sinifikat kliniku u minn provi kliniċi oħrajn li huma relevanti għall-prova klinika;

    (d) sommarju tar-riskji u l-benefiċċji magħrufa u potenzjali inkluża evalwazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji antiċipati biex tkun tista’ ssir valutazzjoni f’konformità mal-Artikolu 6; għas-suġġetti fi prova klinika f’sitwazzjoni ta’ emerġenza, għandhom jiġu ddokumentati r-raġunijiet xjentifiċi biex wieħed jistenna li l-parteċipazzjoni tas-suġġetti għandha l-potenzjal li tipproduċi benefiċċju dirett klinikament rilevanti;

    (e) fejn kien hemm pazjenti involuti fit-tfassil tal-prova klinika, deskrizzjoni tal-involviment tagħhom;

    (f) deskrizzjoni u ġustifikazzjoni tad-dożaġġ, l-iskeda tad-dożaġġ, ir-rotta u l-metodu ta’ amministrazzjoni, u l-perjodu ta’ trattament għall-prodotti mediċinali fil-fażi ta’ investigazzjoni u l-prodotti mediċinali awżiljarji kollha;

    (g) dikjarazzjoni dwar jekk il-prodotti mediċinali fil-fażi ta’ investigazzjoni u l-prodotti mediċinali awżiljarji użati fil-prova klinika humiex awtorizzati; jekk ikunu awtorizzati, jekk għandhomx jintużaw fil-prova klinika f’konformità mat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għall-kummerċjalizzazzjoni tagħhom, u, jekk ma jkunux awtorizzati, ġustifikazzjoni għall-użu ta’ prodotti mediċinali awżiljarji mhux awtorizzati fil-prova klinika;

(h) deskrizzjoni tal-gruppi u s-sottogruppi tas-suġġetti li qegħdin jieħdu sehem fil-prova klinika, inkluż, fejn ikun relevanti, gruppi ta' suġġetti bi bżonnijiet speċifiċi, pereżempju, l-età, is-sess, il-parteċipazzjoni ta' voluntiera f'saħħithom, suġġetti b'mard rari u ultrarari;

(i) referenzi għal-letteratura u d-data li jkunu relevanti għall-prova klinika, u li jipprovdu sfond għall-prova klinika;

(j) diskussjoni dwar ir-rilevanza tal-prova klinika sabiex tkun tista' ssir valutazzjoni f'konformità mal-Artikolu 6;

(k) deskrizzjoni tat-tip ta' prova klinika li trid issir u diskussjoni tad-disinn tal-prova (inkluża dijagramma skematika tad-disinn tal-prova, il-proċeduri u l-istadji, jekk ikunu relevanti);

(l) speċifikazzjoni tal-punti ta' tmiem primarji u l-punti ta' tmiem sekondarji, jekk ikun hemm, li jridu jitkejlu matul il-prova klinika;

(m) deskrizzjoni tal-miżuri meħuda biex jimminimizzaw il-preġudizzju, inklużi, jekk ikun applikabbli, il-każwalizzazzjoni u s-satar;

(n) deskrizzjoni tat-tul mistenni tal-parteċipazzjoni tas-suġġett u deskrizzjoni tas-sekwenza u t-tul ta' żmien tal-perjodi ta' prova klinika kollha, inkluż is-segwitu jekk ikun relevanti;

(o) definizzjoni ċara u mhux ambigwa tat-tmiem tal-prova klinika inkwistjoni u jekk ma tkunx id-data tal-aħħar żjara tal-aħħar suġġett, speċifikazzjoni tad-data tat-tmiem prevista u ġustifikazzjoni għal dan;

(p) deskrizzjoni tal-kriterji għat-twaqqif ta' partijiet mill-prova klinika jew tal-prova klinika kollha;

(q) arranġamenti għaż-żamma tal-kodiċijiet ta' każwalizzazzjoni tat-trattament tal-provi kliniċi u proċeduri għall-ksur tal-kodiċijiet, jekk relevanti;

(r) deskrizzjoni tal-proċeduri għall-identifikazzjoni ta' data li trid tiġi rrekordjata direttament fil-Formoli tar-Rapport tal-Każ (CRF, Case Report Forms) meqjusa bħala data sors;

(s) deskrizzjoni tal-arranġamenti għall-konformità mar-regoli applikabbli għall-ġbir, il-ħżin u l-użu futur tal-kampjuni bijoloġiċi minn suġġetti ta' prova klinika, fejn applikabbli, sakemm ma jkunux stabbiliti f'dokument separat;

(t) deskrizzjoni tal-arranġamenti għat-traċċar, il-ħżin, il-qerda u r-ritorn tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u l-prodott mediċinali awżiljarju mhux awtorizzat f'konformità mal-Artikolu 51;

(u) deskrizzjoni tal-metodi statistiċi li jridu jintużaw, inkluż, jekk relevanti:

– it-twaqqit ta' kwalunkwe analiżi *interim* ippjanata u n-numru ta' suġġetti ppjanati li se jiġu rreġistrati;

– ir-raġunijiet għall-għażla tad-daqs tal-kampjun;

– il-kalkoli tas-saħħa tal-prova klinika u r-rilevanza klinika;

– il-livell ta' sinifikanza li jrid jintuża;

– il-kriterji biex tiġi tterminata l-prova klinika;

– il-proċeduri biex jingħata rendikont ta’ data nieqsa, mhux użata u spurja u għar-rappurtar ta’ kwalunkwe devjazzjoni mill-pjan statistiku oriġinali; u

– l-għażla ta’ suġġetti li jridu jiġu inklużi fl-analiżi;

(v) deskrizzjoni tal-kriterji ta’ inklużjoni u esklużjoni tas-suġġett, inklużi l-kriterji biex suġġetti individwali jiġu rtirati mit-trattament jew mill-prova klinika;

(w) deskrizzjoni ta’ proċeduri relatati mal-irtirar ta’ suġġetti mit-trattament jew mill-prova klinika inklużi proċeduri għall-ġbir ta’ data rigward suġġetti li jkunu rtiraw, proċeduri għas-sostituzzjoni tas-suġġetti u s-segwitu fir-rigward ta’ suġġetti li jkunu rtiraw mit-trattament jew mill-prova klinika;

(x) ġustifikazzjoni għall-inklużjoni tas-suġġetti li ma humiex kapaċi jagħtu kunsens infurmat jew popolazzjonijiet speċjali oħra, bħall-minuri;

(y) ġustifikazzjoni għall-allokazzjoni skont il-ġeneru u l-età tas-suġġetti u, jekk ġeneru speċifiku jew grupp ta’ età jiġi eskluż jew ikun sottorappreżentat fil-provi kliniċi, spjegazzjoni tar-raġunijiet u l-ġustifikazzjoni għal dawn il-kriterji ta’ esklużjoni;

(z) deskrizzjoni dettaljata tar-reklutaġġ u l-proċedura tal-kunsens infurmat, speċjalment meta s-suġġetti ma jkunux kapaċi jagħtu l-kunsens infurmat;

(aa) deskrizzjoni tat-trattamenti, inklużi prodotti mediċinali, li huma permessi jew mhux permessi, qabel jew matul il-prova klinika;

(ab) deskrizzjoni tal-proċeduri tar-responsabbiltà għall-provvista u l-amministrazzjoni ta’ prodotti mediċinali lis-suġġetti inkluża ż-żamma tas-satar, jekk applikabbli;

(ac) deskrizzjoni ta’ proċeduri għall-monitoraġġ tal-konformità tas-suġġetti, jekk applikabbli;

(ad) deskrizzjoni tal-arranġamenti għall-monitoraġġ tat-twettiq tal-prova klinika;

(ae) deskrizzjoni tal-arranġamenti biex tingħata kura lis-suġġetti wara li tintemm il-parteċipazzjoni tagħhom fil-prova klinika, fejn tali kura addizzjonali tkun meħtieġa minħabba l-parteċipazzjoni tas-suġġetti fil-prova klinika u fejn din tkun differenti minn dik li normalment tkun mistennija għall-kundizzjoni medika inkwistjoni;

(af) speċifikazzjoni tal-parametri tal-effikaċja u tas-sikurezza kif ukoll il-metodi u t-twaqqit għall-valutazzjoni, ir-reġistrazzjoni u l-analiżi ta’ dawn il-parametri;

(ag) deskrizzjoni ta’ kunsiderazzjonijiet etiċi relatati mal-prova klinika jekk dawk ma jkunux ġew deskritti xi mkien ieħor;

(ah) dikjarazzjoni mill-isponsor (jew fil-protokoll jew f’dokument separat) li tikkonferma li l-investigaturi u l-istituzzjonijiet involuti fil-prova klinika għandhom jippermettu l-monitoraġġ, l-awditjar u spezzjonijiet regolatorji relatati mal-prova klinika, inkluż l-għoti ta’ aċċess dirett għad-data sors u dokumenti;

(ai) deskrizzjoni tal-politika tal-pubblikazzjoni;

(aj) raġunijiet sostanzjati kif xieraq għas-sottomissjoni tas-sommarju tar-riżultati tal-provi kliniċi wara aktar minn sena;

(ak) deskrizzjoni tal-arranġamenti biex ikun hemm konformità mar-regoli applikabbli dwar il-protezzjoni tad-data personali; b'mod partikolari arranġamenti organizzattivi u tekniċi li se jiġu implimentati biex jiġu evitati l-aċċess mhux awtorizzat, l-iżvelar, it-tixrid, il-modifika jew it-telf ta' informazzjoni u ta' data personali pproċessata;

(al) deskrizzjoni tal-miżuri li jkunu se jiġu implimentati biex jiżguraw il-kunfidenzjalità tar-rekords u d-data personali tas-suġġetti;

(am) deskrizzjoni tal-miżuri li jkunu se jiġu implimentati fil-każ ta' ksur tas-sigurtà tad-data sabiex jittaffew l-effetti negattivi possibbli.

(an) ġustifikazzjoni li tippermetti konsenja diretta lis-suġġett ta' prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni;

(ao) għandha tiġi pprovduta deskrizzjoni dettaljata tal-ġestjoni tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jew awżiljarji kkonsenjati direttament lis-suġġett ("konsenja diretta lis-suġġett"), inklużi aspetti tal-protezzjoni tal-privatezza u l-kunfidenzjalità. Għandha tiġi inkluża informazzjoni dwar kif jiġi żgurat li l-prodott jasal għand ir-riċevitur maħsub (eż., il-parteċipant jew il-persuna maħtura minnu) u dwar iż-żamma tal-integrità u l-kwalità tal-prodott mediċinali (eż., satar, ħżin) tul il-katina tal-provvista kollha

(ap) għandha tiġi pprovduta ġustifikazzjoni għall-inklużjoni ta' suġġetti li jistgħu jipprovdu biss kunsens infurmat permezz ta' mezzi elettroniċi.

(aq) jekk l-isponsor ikun uża għodda tal-Intelliġenza Artifiċjali (IA), spjegazzjoni ċara tal-iskop speċifiku tal-użu ta' dik l-għodda u deskrizzjoni tal-proċessi li fihom tintuża. Jekk għodda tal-IA tiġi ċċertifikata skont ir-Regolament (UE) 2024/1689 li jistabbilixxi regoli armonizzati dwar l-intelliġenza artifiċjali, l-isponsor għandu jipprovdi l-informazzjoni li tinsab fiċ-ċertifikat.

18. Jekk issir prova klinika b'sustanza attiva disponibbli fl-Unjoni taħt ismijiet kummerċjali differenti f'għadd ta' prodotti mediċinali awtorizzati, il-protokoll jista' jiddefinixxi t-trattament biss f'termini tas-sustanza attiva jew tal-kodiċi Anatomiku Terapewtiku Kimiku (ATC, Anatomical Therapeutic Chemical) (il-livell 3-5) u mhux jispeċifika l-isem kummerċjali ta' kull prodott.

19. Fir-rigward tan-notifika tal-avvenimenti avversi, il-protokoll għandu jidentifika l-kategoriji ta':

(a) l-avvenimenti avversi jew l-anomaliji tal-laboratorju li huma kruċjali għall-valutazzjonijiet tas-sikurezza u jridu jiġu rrapportati mill-investigatur lill-isponsor, u

(b) l-avvenimenti avversi serji li ma jeħtiġux rappurtar immedjat mill-investigatur lill-isponsor.

20. Il-protokoll għandu jiddeskrivi l-proċeduri:

(a) għall-eliċitazzjoni u d-dokumentazzjoni ta' avvenimenti avversi mill-investigatur, u r-rappurtar ta' avvenimenti avversi relevanti mill-investigatur lill-isponsor;

(b) għar-rappurtar mill-investigatur lill-isponsor ta' dawk l-avvenimenti avversi serji li ġew identifikati fil-protokoll bħala dawk li ma jeħtiġux rappurtar immedjat;

(c) għar-rappurtar dwar reazzjonijiet avversi serji mhux mistennija suspettati mill-isponsor lill-bażi tad-data Eudravigilance; u

(d) għas-segwitu ta' suġġetti wara reazzjonijiet avversi inklużi t-tip u t-tul ta' żmien tas-segwitu.

21. Fil-każ li sponsor biħsiebu jressaq rapport uniku dwar is-sikurezza dwar il-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni kollha użati fil-prova klinika f'konformità mal-Artikolu 43(2), il-protokoll għandu jindika r-raġunijiet tiegħu.

22. Il-kwistjonijiet dwar it-ttikkettar u l-kxif tal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni għandhom jiġu indirizzati fil-protokoll, fejn meħtieġ.

23. Il-protokoll għandu jkun akkumpanjat mill-Karta tal-Kumitat għall-Monitoraġġ tas-Sikurezza tad-Data, jekk applikabbli.

24. Il-protokoll għandu jkun akkumpanjat b'sommarju tal-protokoll.

## E. FULJETT TAL-INVESTIGATUR (IB, INVESTIGATOR'S BROCHURE)

25. Għandu jiġi sottomess IB li jkun ġie ppreparat f'konformità mal-istat tal-għarfien xjentifiku u l-gwida internazzjonali.

26. L-għan tal-IB huwa li jipprovdi lill-investigaturi u lil oħrajn involuti fil-prova klinika bl-informazzjoni biex jiffaċilitaw l-għarfien tagħhom tar-raġunijiet għall-fatturi ewlenin tal-protokoll, u għall-konformità tagħhom magħhom, bħad-doża, il-frekwenza tad-doża/l-intervall bejn doża u oħra, il-metodi ta' amministrazzjoni, u l-proċeduri ta' monitoraġġ tas-sikurezza.

27. L-informazzjoni fl-IB għandha tiġi ppreżentata f'forma konċiża, sempliċi, oġġettiva, ibbilanċjata u mhux promozzjonali li tippermetti lit-tabib jew lill-investigatur biex jifhimha u jagħmel valutazzjoni imparzjali, abbażi tar-riskji u l-benefiċċji, tal-adegwatezza tal-prova klinika proposta. Din għandha titħejja mill-informazzjoni u l-evidenza disponibbli kollha li

tappoġġa r-raġunament għall-prova klinika proposta u l-użu sikur tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni fil-prova klinika u tiġi ppreżentata fil-forma ta' sommarji.

28. Jekk il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jkun awtorizzat, u jintuża f'konformità mat-termini tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni, is-sommarju approvat tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC, summary of product characteristics) għandu jkun l-IB. Jekk il-kundizzjonijiet tal-użu fil-prova klinika jkunu differenti minn dawk awtorizzati, l-SmPC għandu jiġi ssupplimentat b'sommarju ta' data mhux klinika u klinika rilevanti li tappoġġa l-użu tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni fil-prova klinika. Meta l-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jiġi identifikat fil-protokoll bis-sustanza attiva tiegħu biss, l-isponsor għandu jagħżel SmPC wieħed bħala

ekwivalenti għall-IB għall-prodotti mediċinali kollha li jkun fihom dik is-sustanza attiva u jintużaw fi kwalunkwe sit tal-prova klinika.

29. Għal prova klinika multinazzjonali fejn il-prodott mediċinali li jrid jintuża f'kull Stat Membru kkonċernat ikun awtorizzat fil-livell nazzjonali, u l-SmPC ivarja fost l-Istati Membri kkonċernati, l-isponsor għandu jagħżel SmPC wieħed għall-prova klinika kollha. Dan l-SmPC għandu jkun l-iktar wieħed adattat biex jiżgura s-sikurezza tal-pazjent.

30. Jekk l-IB ma huwiex SmPC, dan għandu jkollu taqsima li tista' tiġi identifikata b'mod ċar li jisimha "Informazzjoni ta' Referenza dwar is-Sikurezza" (RSI, Reference Safety Information). F'konformità mal-paragrafi 10 u 11 tal-Anness III, l-RSI għandu jkollha l-informazzjoni tal-prodott dwar il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u dwar kif jiġi ddeterminat liema reazzjonijiet avversi għandhom jitqiesu bħala reazzjonijiet avversi mistennija, u dwar il-frekwenza u n-natura ta' dawk ir-reazzjonijiet avversi.

## F. DOKUMENTAZZJONI MARBUTA MAL-KONFORMITÀ MAL-PRATTIKA TAJBA TA' MANIFATTURA (PTM) GĦALL-PRODOTT MEDIĊINALI FIL-FAŻI TA' INVESTIGAZZJONI

31. Fir-rigward tad-dokumentazzjoni li tirrigwarda l-konformità mal-PTM, għandu japplika dan li ġej.

32. Ma jeħtieġ li tiġi sottomessa l-ebda dokumentazzjoni meta l-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jkun awtorizzat u ma jkunx modifikat, kemm jekk ikun manifatturat fl-Unjoni kif ukoll jekk le.

33. Jekk il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ma jkunx awtorizzat, u ma jkollux awtorizzazzjoni ta' kummerċjalizzazzjoni minn pajjiż terz li huwa parti għall-Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni tal-Ħtiġijiet Tekniċi għar-Reġistrazzjoni ta' Farmaċewtiċi għall-Użu mill-Bniedem (ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), u ma jkunx manifatturat fl-Unjoni, għandha tiġi sottomessa d-dokumentazzjoni li ġejja:

    (a) kopja tal-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 61; u

    (b) ċertifikazzjoni mill-persuna kkwalifikata fl-Unjoni li l-manifattura tikkonforma ma' PTM li tkun mill-inqas ekwivalenti għall-PTM fl-Unjoni, sakemm ma jkunx hemm arranġamenti speċifiċi previsti fil-ftehimiet dwar rikonoxximent reċiproku bejn l-Unjoni u pajjiżi terzi.

34. Fil-każijiet l-oħra kollha, għandha tiġi sottomessa kopja tal-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 61.

35. Għal proċessi relatati mal-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni stipulati fl-Artikolu 61(5), li ma humiex suġġetti għal awtorizzazzjoni f'konformità mal-Artikolu 61, għandha tiġi sottomessa d-dokumentazzjoni sabiex tintwera l-konformità mar-rekwiżiti msemmija fl-Artikolu 61(6).

## G. FAJL TAL-PRODOTT MEDIĊINALI FIL-FAŻI TA' INVESTIGAZZJONI (IMPD, INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER)

36. L-IMPD għandu jagħti informazzjoni dwar il-kwalità ta' kull prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, il-manifattura u l-kontroll tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, u d-data minn studji mhux kliniċi u mill-użu kliniku tiegħu.

36bis. Fejn applikabbli, fil-każ ta' prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ta' terapija avvanzata, dikjarazzjoni tal-sponsor, f'konformità mal-Artikolu 4a(2) tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007.

36.1. Id-data relatata mal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni

*Introduzzjoni*

37. Fir-rigward tad-data, l-IMPD jista' jiġi ssostitwit b'dokumentazzjoni oħra li tista' tiġi sottomessa waħedha jew b'IMPD issemplifikat. Id-dettalji ta' dan l-"IMPD issemplifikat" huma stipulati fit-Taqsima 1.2 "IMPD issemplifikat billi jkun hemm referenza għal dokumentazzjoni oħra".

38. Kull taqsima tal-IMPD għandha tinkludi fid-daħla werrej dettaljat u glossarju tat-termini.

39. L-informazzjoni fl-IMPD għandha tkun konċiża. L-IMPD ma għandux ikun voluminuż għalxejn. Huwa preferibbli li d-data tiġi ppreżentata f'forma tabulari akkumpanjata b'narrattiva qasira li tenfasizza l-punti importanti ewlenin.

*Data tal-kwalità*

40. Id-data tal-kwalità għandha tiġi sottomessa fi struttura loġika bħal dik tal-Modulu 3 tal-format tad-Dokument Tekniku Komuni tal-ICH.

*Data mhux klinika farmakoloġika u tossikoloġika*

41. L-IMPD għandu jinkludi wkoll sommarji tad-data mhux klinika farmakoloġika u tossikoloġika għal kull prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni użat fil-prova klinika f'konformità mal-gwida internazzjonali. Dan għandu jinkludi lista ta' referenza tal-istudji mwettqa u referenzi bibljografiċi xierqa. Meta jkun xieraq, huwa preferibbli li d-data tiġi ppreżentata f'forma tabulari akkumpanjata b'narrattiva qasira li tenfasizza l-punti importanti ewlenin. Is-sommarji tal-istudji mwettqa għandhom jippermettu valutazzjoni tal-adegwatezza tal-istudju u jekk l-istudju jkunx sar skont protokoll aċċettabbli.

42. Id-data mhux klinika farmakoloġika u tossikoloġika għandha tkun sottomessa fi struttura loġika, bħal dik tal-Modulu 4 tal-format tad-Dokument Tekniku Komuni tal-ICH.

43. L-IMPD għandu jipprovdi analiżi kritika tad-data, inkluża ġustifikazzjoni għaliex tħalliet barra xi data, u valutazzjoni tas-sikurezza tal-prodott fil-kuntest tal-prova klinika proposta aktar milli sommarju fattwali biss tal-istudji mwettqa.

44. L-IMPD għandu jinkludi dikjarazzjoni tal-istatus tal-prattika tajba tal-laboratorju jew tal-istandards ekwivalenti, kif imsemmi fl-Artikolu 25(3).

45. Il-materjal tat-test li jintuża fl-istudji tat-tossiċità għandu jkun rappreżentattiv ta' dak użat waqt il-provi kliniċi f'termini tal-profili ta' impurità kwalitattiva u kwantitattiva. It-tħejjija tal-materjal tat-test għandha tkun suġġetta għall-kontrolli meħtieġa biex jiżguraw dan u b'hekk tappoġġa l-validità tal-istudju.

▼B

*Data minn provi kliniċi preċedenti u mill-esperjenza umana*

46. Id-data minn provi kliniċi preċedenti u mill-esperjenza umana għandha tiġi sottomessa fi struttura loġika, bħal dik tal-Modulu 5 tal-format tad-Dokument Tekniku Komuni tal-ICH.

47. Din it-taqsima għandha tipprovdi sommarji tad-data kollha disponibbli mill-provi kliniċi preċedenti u mill-esperjenza umana bil-prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni.

    Din għandha tinkludi wkoll dikjarazzjoni tal-konformità mal-prattika klinika tajba ta' dawk il-provi kliniċi preċedenti, kif ukoll referenza għall-annotazzjoni pubblika msemmija fl-Artikolu 25(6).

*Valutazzjoni kumplessiva tar-riskji u l-benefiċċji*

48. Din it-taqsima għandha tipprovdi sommarju qasir u integrat li janalizza b'mod kritiku d-data klinika u mhux klinika fir-rigward tar-riskji u l-benefiċċji potenzjali tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni fil-prova klinika proposta sakemm din l-informazzjoni ma tkunx diġà pprovduta fil-protokoll. F'dan il-każ tal-aħħar, għandha ssir kontroreferenza għat-taqsima rilevanti fil-protokoll. It-test għandu jidentifika kull studju li ntemm qabel iż-żmien u jiddiskuti r-raġunijiet. Kull valutazzjoni tar-riskji prevedibbli u tal-benefiċċji mistennija għall-istudji dwar il-minuri jew l-adulti inabilitati għandha tqis id-dispożizzjonijiet speċifiċi stabbiliti f'dan ir-Regolament.

49. Meta jkun xieraq, il-marġnijiet ta' sikurezza għandhom jiġu diskussi f'termini tal-esponiment sistemiku relattiv għall-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni, preferibbilment abbażi tad-data "tal-erja taħt il-kurva" (AUC, area under the curve), jew id-data ta' konċentrazzjoni massima ($C_{max}$), skont liema titqies l-aktar rilevanti, aktar milli f'termini tad-doża applikata. Ir-rilevanza klinika ta' kull sejba fl-istudji mhux kliniċi u kliniċi flimkien ma' kull rakkomandazzjoni għal aktar monitoraġġ tal-effetti u s-sikurezza fil-provi kliniċi għandha tiġi diskussa wkoll.

49.1. IMPD issemplifikat billi jirreferi għal dokumentazzjoni oħra

50. L-applikant jista' jirreferi għal dokumentazzjoni oħra sottomessa waħidha jew ma' IMPD issemplifikat.

*Possibbiltà li jkun hemm referenza għall-IB*

51. L-applikant jista' jew jipprovdi IMPD waħdu jew jagħmel kontroreferenza għall-IB għall-informazzjoni ta' referenza dwar is-sikurezza u s-sommarji ta' partijiet prekliniċi u kliniċi tal-IMPD. Fil-każ tal-aħħar, is-sommarji tal-informazzjoni preklinika u l-informazzjoni klinika għandha tinkludi data, preferibbilment f'tabelli, li tipprovdi biżżejjed dettall biex tippermetti lil dawk responsabbli mill-valutazzjoni biex jieħdu deċiżjoni dwar it-tossiċità potenzjali tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u s-sikurezza tal-użu tiegħu fil-prova klinika proposta. Jekk ikun hemm xi xorta ta' aspett speċjali tad-data preklinika jew klinika li teħtieġ spjegazzjoni dettaljata mill-esperti jew diskussjoni lil hinn minn dak li normalment jiġi inkluż fl-IB, l-informazzjoni preklinika u klinika għandha tiġi sottomessa bħala parti mill-IMPD.

*Possibbiltà li jkun hemm referenza għall-SmPC*

52. L-applikant jista’ jissottometti l-verżjoni tal-SmPC, valida fil-mument tal-applikazzjoni, bħala l-IMPD jekk il-prodott mediċinali fil-fażi ta’ investigazzjoni jiġi awtorizzat. Ir-rekwiżiti preċiżi huma spjegati fid-dettall fit-Tabella 1. Fejn tiġi pprovduta data ġdida, din għandha tiġi identifikata b’mod ċar.

▼B

**Tabella 1: Kontenut tal-IMPD issemplifikat**

| Tipi ta' valutazzjonijiet preċedenti | Data tal-kwalità | Data mhux klinika | Data klinika |
|---|---|---|---|
| Il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni huwa awtorizzat jew għandu awtorizzazzjoni ta' kummerċjalizzazzjoni f'pajjiż ICH u jintuża fil-prova klinika: | | | |
| — bil-kundizzjonijiet tal-SmPC | SmPC | | |
| — barra mill-kundizzjonijiet tal- | SmPC | Jekk xieraq | Jekk xieraq |
| | P+A | SmPC | SmPC |
| Forma jew qawwa farmaċewtika oħra tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni hija awtorizzata jew għandha awtorizzazzjoni ta' | SmPC+P+A | Iva | Iva |
| Il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni ma huwiex awtorizzat u ma għandu l-ebda awtorizzazzjoni ta' kummerċjalizzazzjoni f'pajjiż ICH iżda s-sustanza attiva tinsab fi prodott mediċinali awtorizzat, u | | | |
| | SmPC+P+A | Iva | Iva |
| | SmPC+S+P+A | Iva | Iva |
| Il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni kien suġġett għal applikazzjoni għal prova klinika preċedenti u awtorizzat f'mill-inqas żewġ Stati Membri u ma ġiex immodifikat, u | | | |
| | Referenza għall-preżentazzjoni preċedenti | | |
| — ma hemm l-ebda data ġdida disponibbli mill-aħħar emenda tal-applikazzjoni għall-prova klinika, | Data ġdida | Data ġdida | Data ġdida |
| | Jekk xieraq | Jekk xieraq | Jekk xieraq |

(S: Data relatata mas-sustanza attiva; P: Data relatata mal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni; A: Informazzjoni addizzjonali dwar il-Faċilitajiet u t-Tagħmir, il-Valutazzjoni tas-Sikurezza tal-Aġenti Aċċidentali, l-Eċċipjenti Ġodda u Solventi għar-Rikostituzzjoni u d-Dilwenti)

53. Jekk il-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni jiġi ddefinit fil-protokoll f'termini ta' sustanza attiva jew kodiċi ATC (Anatomical Therapeutic Chemical code) (ara aktar 'il fuq, il-paragrafu 18), l-applikant jista' jissostitwixxi l-IMPD b'SmPC rappreżentattiv wieħed għal kull sustanza attiva/sustanza attiva li tagħmel parti mill-grupp ATC. Alternattivament, l-applikant jista' jipprovdi dokument li jiġbor fih informazzjoni ekwivalenti għal dik fl-SmPCs rappreżentattivi għal kull sustanza attiva li tista' tintuża bħala prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni fil-prova klinika.

1.3. L-IMPD fil-każijiet ta' plaċebo

54. Jekk il-prodott mediċinali fil-faża ta' investigazzjoni jkun plaċebo, ir-rekwiżiti tal-informazzjoni għandhom ikunu limitati għad-data dwar il-kwalità. L-ebda dokumentazzjoni addizzjonali ma hija meħtieġa jekk il-plaċebo jkollu l-istess kompożizzjoni bħall-prodott mediċinali fil-faża ta' investigazzjoni ttestjat (bl-eċċezzjoni tas-sustanza attiva), ikun immanifatturat mill-istess manifattur, u ma jkunx sterili.

## Ga – FAJL EWLIENI

54a. L-IMP-CD bħala għodda biex jappoġġa l-iżvilupp tal-prodott mediċinali fil-faża ta' investigazzjoni għandu jiġbor informazzjoni rilevanti għall-proċessi regolatorji. L-IMP-CD għandu jiddeskrivi l-ambitu tal-użu awtorizzat fil-provi kliniċi, inklużi l-popolazzjoni(jiet) maħsuba, ir-rotta/rotot u l-mod(i) ta' amministrazzjoni, il-firxa/firxiet tad-dożaġġ, il-firxa tal-esponiment, l-istadju(i) tal-iżvilupp, u kif xieraq, il-parametri rilevanti li jiddeterminaw l-applikabbiltà tiegħu għall-provi kliniċi.

L-IMP-CD fih data u informazzjoni speċifiċi għall-prodott fl-IB u fl-IMPD bi qbil mal-Anness I, il-punti E u G. Id-dokumentazzjoni relatata mal-PTM tista' tiġi inkluża f'konformità mal-Anness I, il-punt F.

Meta juża referenza għal IMP-CD approvat f'applikazzjoni ta' prova klinika, l-isponsor għandu jikkonferma li l-prova klinika korrispondenti maħsuba taqa' fl-ambitu ddefinit tiegħu kif deskritt fil-punt 1.

Informazzjoni kumplimentari u speċifika għall-prova klinika tista' tiġi pprovduta fil-fajl tal-applikazzjoni tal-prova klinika korrispondenti.

## Gb – POSSIBBILTÀ LI SSIR REFERENZA GĦALL-IMPD SEMPLIFIKAT

54b. Il-possibbiltà li ssir referenza għal master fajl dwar is-sustanza attiva, master fajl addizzjonali, master fajl dwar it-teknoloġija ta' pjattaforma jew ċertifikat korrispondenti, jew ċertifikat li jikkonferma li l-kwalità tas-sustanza hija kkontrollata b'mod xieraq mill-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea, jew master fajl iċċertifikat dwar it-teknoloġija ta' pjattaforma kif imsemmi fid-[Direttiva 2001/83/KE RIVEDUTA]. Fejn applikabbli, l-isponsor jista', minflok ma jissottometti l-informazzjoni rilevanti kollha dwar il-kwalità tas-sustanza attiva jew kwalunkwe sustanza oħra preżenti jew użata fil-manifattura tal-prodott mediċinali fil-faża ta' investigazzjoni, jinkludi fit-taqsima tal-kwalità tal-IMPD master fajl tas-sustanza attiva (ASMF, active substance master file), jew kwalunkwe master fajl ta' kwalità addizzjonali ieħor jew ċertifikat validu korrispondenti, jew ċertifikat li jikkonferma li l-kwalità tas-sustanza hija kkontrollata kif xieraq mill-monografija rilevanti tal-Farmakopea Ewropea, jew fejn rilevanti, master fajl iċċertifikat tat-teknoloġija ta' pjattaforma kif imsemmi fid-[Direttiva 2001/83/KE riveduta] dment li s-sustanza attiva tiġi prodotta f'konformità mal-master fajl jew maċ-ċertifikat tagħha. Tali referenza għandha tkun akkumpanjata minn ittra ta' aċċess mill-manifattur tas-sustanza meta s-sustanza ma tkunx manifatturata mill-isponsor. Il-manifattur jew id-detentur taċ-ċertifikat għandu, madankollu, jipprovdi lill-isponsor bid-data kollha li tista' tkun neċessarja sabiex dan tal-aħħar jieħu responsabbiltà għall-prodott mediċinali. Il-manifattur għandu jikkonferma bil-miktub lill-isponsor li għandu jiżgura konsistenza minn lott għal lott. Id-

detenturi tal-master fajls jew taċ-ċertifikati relatati ma għandhomx jimmodifikaw id-dettalji tal-master fajl mingħajr ma jinformaw lill-isponsor. Dokumenti u dettalji li jappoġġaw l-applikazzjoni għal din il-bidla għandhom jiġu pprovduti lill-awtoritajiet kompetenti u lill-isponsor, kif applikabbli. L-isponsor għandu jinkludi fl-IMPD issemplifikat kwalunkwe data rilevanti għas-sustanza attiva jew għall-manifattura tagħha li ma tkunx koperta fil-master fajl jew fiċ-ċertifikat ta' referenza. Barra minn hekk, għandha tiġi pprovduta d-data ta' kwalità kollha relatata mal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u l-manifattura tiegħu flimkien mad-data mhux klinika u klinika.

## H. FAJL TAL-PRODOTT MEDIĊINALI AWŻILJARJU

55. Bla ħsara għall-Artikolu 65, ir-rekwiżiti tad-dokumentazzjoni stabbiliti fit-Taqsimiet F u G għandhom japplikaw ukoll għall-prodotti mediċinali awżiljarji. Madankollu, meta l-prodott mediċinali awżiljarju jiġi awtorizzat fl-Istat Membru kkonċernat, ma hi meħtieġa l-ebda informazzjoni addizzjonali.

## I. PARIR XJENTIFIKU U PJAN TA' INVESTIGAZZJONI PEDJATRIKA (PIP, PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN)

56. Jekk tkun disponibbli, għandha tiġi sottomessa kopja tas-sommarju tal-parir xjentifiku tal-Aġenzija jew ta' kwalunkwe Stat Membru jew pajjiż terz fir-rigward tal-prova klinika.

57. Jekk il-prova klinika tagħmel parti minn PIP miftiehem, għandha tiġi sottomessa kopja tad-deċiżjoni tal-Aġenzija rigward il-ftehim dwar il-PIP, u l-opinjoni tal-Kumitat Pedjatriku, sakemm dawn id-dokumenti ma jkunux kompletament aċċessibbli permezz tal-Internet. F'dan il-każ tal-aħħar, link għal din id-dokumentazzjoni fl-ittra ta' akkumpanjament tkun biżżejjed (ara t-Taqsima B).

## J. KONTENUT TAT-TIKKETTAR TAL-PRODOTTI MEDIĊINALI FIL-FAŻI TA' INVESTIGAZZJONI

58. Għandha tingħata deskrizzjoni tal-kontenut tat-tikkettar tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni f'konformità mal-Anness VI.

Parti II

Prinċipju ġenerali:

Mingħajr preġudizzju għall-Artikolu 26 u l-Artikolu 69 dwar traduzzjonijiet tad-dokumenti tal-parti I, il-fajl tal-applikazzjoni għal applikazzjoni limitata għall-Parti II tar-rapport ta' valutazzjoni msemmi fl-Artikolu 11 u l-fajl tal-applikazzjoni għal applikazzjoni msemmija fl-Artikolu 14 għandu jkun limitat għat-taqsimiet K sa S ta' dan l-Anness.

## K. ARRANĠAMENTI TAR-REKLUTAĠĠ (INFORMAZZJONI GĦAL KULL STAT MEMBRU KKONĊERNAT)

59. Sakemm ma jkunx deskritt fil-protokoll, dokument separat għandu jiddeskrivi fid-dettall il-proċeduri għall-inklużjoni tas-suġġetti u għandu jipprovdi indikazzjoni ċara ta' x'inhu l-ewwel att ta' reklutaġġ.

60. Meta r-reklutaġġ tas-suġġetti jsir permezz ta' reklamar, għandhom jiġu sottomessi kopji tal-materjal ta' reklamar, inkluż kull materjal stampat, u reġistrazzjonijiet awdjo jew viżwali. Għandhom jiġu deskritti l-proċeduri proposti għall-immaniġġar tar-risposti għar-reklam. Dan jinkludi kopji ta' komunikazzjonijiet użati biex is-suġġetti jiġu mistiedna jipparteċipaw fil-prova klinika u l-arranġamenti għall-informazzjoni jew il-pariri lir-rispondenti li jitqiesu li ma humiex adattati biex jiġu inklużi fil-prova klinika.

## L. INFORMAZZJONI DWAR IS-SUĠĠETTI, FORMOLA TAL-KUNSENS INFURMAT U PROĊEDURA TAL-KUNSENS INFURMAT (INFORMAZZJONI GĦAL KULL STAT MEMBRU KKONĊERNAT)

61. Għandha tiġi sottomessa l-informazzjoni kollha mogħtija lis-suġġetti (jew, fejn applikabbli, lir-rappreżentanti tagħhom maħturin legalment) qabel ma ddeċidew li jipparteċipaw jew li jastjenu milli jipparteċipaw, flimkien mal-formola għall-kunsens infurmat bil-miktub, jew mezz alternattiv ieħor skont l-Artikolu 29(1) għar-reġistrazzjoni tal-kunsens infurmat. Jekk jintużaw mezzi elettroniċi, l-isponsor għandu jiżgura li s-sistemi użati jkollhom livelli ta' sigurtà proporzjonati, u li jkun hemm fis-seħħ salvagwardji rigward il-kunfidenzjalità.

62. Deskrizzjoni tal-proċeduri marbuta mal-kunsens infurmat għas-suġġetti kollha, u b'mod partikolari:

(a) fil-provi kliniċi li jinvolvu minuri jew suġġetti inabilitati, għandhom jiġu deskritti l-proċeduri biex jinkiseb kunsens infurmat mir-rappreżentanti maħturin legalment, u l-involviment tal-minuri jew tas-suġġett inabilitat;

(b) jekk trid tintuża proċedura ta' kunsens li tirrikjedi x-xhieda minn xhud imparzjali, għandha tiġi pprovduta l-informazzjoni rilevanti dwar ir-raġuni għaliex għandu jintuża xhud imparzjali, dwar l-għażla tax-xhud imparzjali u dwar il-proċedura biex jinkiseb il-kunsens infurmat;

(c) fil-każ tal-provi kliniċi f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza kif imsemmija fl-Artikolu 35, għandha tiġi deskritta l-proċedura biex jinkiseb il-kunsens infurmat tas-suġġett jew tar-rappreżentant maħtur legalment biex tissokta l-prova klinika;

(d) fil-każ ta' provi kliniċi f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza kif imsemmija fl-Artikolu 35, id-deskrizzjoni tal-proċeduri segwiti biex tiġi identifikata l-urġenza tas-sitwazzjoni u biex din tiġi ddokumentata;

(e) fil-każ ta' provi kliniċi fejn il-metodoloġija tagħhom teħtieġ li gruppi ta' suġġetti pjuttost milli suġġetti individwali jiġu allokati biex jirċievu prodotti mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni differenti, kif imsemmi fl-Artikolu 30, u meta, bħala konsegwenza, se jintużaw mezzi semplifikati għall-akkwist tal-kunsens infurmat, għandhom jiġu deskritti l-mezzi semplifikati.

(f) f'każ li jintuża kunsens infurmat elettroniku, deskrizzjoni tas-sistema elettronika u l-proċedura biex jiġi infurmat, jinkiseb, jiġi dokumentat u jinħażen il-kunsens infurmat.

63. Fil-każijiet stipulati fil-paragrafu 62, għandha tiġi sottomessa l-informazzjoni mogħtija lis-suġġett u lir-rappreżentant tiegħu maħtur legalment.

## M. IDONEITÀ TAL-INVESTIGATUR (INFORMAZZJONI GĦAL KULL STAT MEMBRU KKONĊERNAT)

64. Għandha tiġi sottomessa lista tas-siti fejn huma ppjanati l-provi kliniċi, l-isem u l-pożizzjoni tal-investigaturi prinċipali u l-għadd ippjanat ta' suġġetti fis-siti.

65. Għandhom jiġu sottmessi deskrizzjoni tal-kwalifika tal-investigaturi f'*curriculum vitae* kurrenti u dokumenti rilevanti oħra. Għandu jiġi deskritt kull taħriġ preċedenti dwar il-prinċipji tal-prattika klinika tajba jew l-esperjenza miksuba fil-qasam tal-provi kliniċi u tal-kura tal-pazjenti.

66. Għandha tiġi sottomessa kull kundizzjoni, bħall-interessi ekonomiċi u l-affiljazzjonijiet istituzzjonali, li jistgħu jinfluwenzaw l-imparzjalità tal-investigaturi.

## N. IDONEITÀ TAL-FAĊILITAJIET (INFORMAZZJONI GĦAL KULL STAT MEMBRU KKONĊERNAT)

67. Għandha tiġi sottomessa dikjarazzjoni bil-miktub iġġustifikata kif suppost dwar l-idoneità tas-siti tal-prova klinika adattati għan-natura u l-użu tal-prodott mediċinali fil-fażi ta' investigazzjoni u inkluża deskrizzjoni tal-idoneità tal-faċilitajiet, tat-tagħmir, tar-riżorsi umani u deskrizzjoni tal-kompetenza, maħruġa mill-kap tal-klinika/istituzzjoni fis-sit tal-prova klinika jew minn persuna oħra responsabbli, skont is-sistema fl-Istat Membru kkonċernat.

## O. PROVA TAL-KOPERTURA TAL-ASSIGURAZZJONI JEW TAL-INDENNIFIKAZZJONI (INFORMAZZJONI GĦAL KULL STAT MEMBRU KKONĊERNAT)

68. Għandha tiġi sottomessa prova tal-assigurazzjoni, garanzija jew arranġament simili, jekk applikabbli.

## P. ARRANĠAMENTI FINANZJARJI U OĦRAJN (INFORMAZZJONI GĦAL KULL STAT MEMBRU KKONĊERNAT)

69. Deskrizzjoni fil-qosor tal-iffinanzjar tal-prova klinika.

70. Għandha tiġi sottomessa informazzjoni dwar it-tranżazzjonijiet finanzjarji u l-kumpens imħallas lis-suġġetti u lill-investigatur/lis-sit għall-parteċipazzjoni fil-prova klinika.

71. Għandha tiġi sottomessa deskrizzjoni ta' kull ftehim ieħor bejn l-isponsor u s-sit.

## Q. PROVA TAL-ĦLAS TAT-TARIFFA (INFORMAZZJONI GĦAL KULL STAT MEMBRU KKONĊERNAT)

72. Għandha tiġi sottomessa prova tal-ħlas, jekk applikabbli.

## R. PROVA LI D-DATA SE TIĠI PPROĊESSATA F'KONFORMITÀ MAD-DRITT TAL-UNJONI DWAR IL-PROTEZZJONI TAD-DATA

73. Għandha tiġi provduta dikjarazzjoni mill-isponsor jew mir-rappreżentant tiegħu jew tagħha li d-data se tinġabar u tiġi pproċessata f'konformità mad-Direttiva 95/46/KEE.

**S. KWALUNKWE TRADUZZJONI TAD-DOKUMENTI MILL-ANNESS Ia MEĦTIEĠA BIL-LINGWA NAZZJONALI TAL-ISTAT MEMBRU KKONĊERNAT f'konformità mal-Artikolu 26 u l-Artikolu 69**

Din is-sottomissjoni tista' tinkludi, skont ir-rekwiżiti tal-Istat Membru kkonċernat, iżda ma hijiex limitata għal, Ittra ta' Akkumpanjament, Sommarju xjentifiku, Sommarju mhux intiż għall-esperti, Tikketti u Dokumenti mfassla għall-pazjenti mill-Parti I tal-fajl tal-applikazzjoni."

## ANNESS III

**L-Anness II tar-Regolament (UE) 2019/6 huwa emendat kif ġej**:

(1) It-Taqsima I.1.8 titħassar.

(2) Fit-Taqsima IIIa.2C2.1, jitħassar il-punt (7).

(3) It-Taqsima IIIa.3A6 hija emendata kif ġej:

(i) l-intestatura IIIa.3A6.1 titħassar

(ii) fil-punt (1), jiżdied il-paragrafu li ġej:

"Id-dettalji tal-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għandhom jiġu pprovduti f'konformità mal-gwida ppubblikata mill-Aġenzija. Fejn ir-riskji ambjentali għal prodott mediċinali veterinarju jkunu diġà ġew ivvalutati, tista' tiġi pprovduta ġustifikazzjoni rilevanti għan-nuqqas ta' sottomissjoni ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali ġdida."

(iii) fil-punt (2), l-ewwel paragrafu huwa sostitwit b'dan li ġej:

"Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għandha ssegwi approċċ gradwali. L-ewwel fażi għandha tivvaluta l-esponiment potenzjali tal-ambjent għall-prodott u l-livell ta' riskju assoċjat ma' esponiment bħal dan, filwaqt li tikkunsidra b'mod partikolari l-punti li ġejjin:"

(iv) fil-punt (3), l-ewwel paragrafu huwa sostitwit b'dan li ġej:

"Fejn il-konklużjonijiet tal-ewwel fażi jindikaw riskju potenzjali rilevanti għall-ambjent, l-applikant għandu jipproċedi għat-tieni fażi. Fit-tieni fażi, għandha ssir investigazzjoni speċifika ulterjuri tad-destin u tal-effetti tal-prodott fuq ekosistemi partikolari, f'konformità mal-gwida ppubblikata mill-Aġenzija. Għandhom jiġu kkunsidrati l-grad tal-esponiment tal-prodott għall-ambjent, u l-informazzjoni disponibbli dwar il-proprjetajiet fiżiċi/kimiċi, farmakoloġiċi u/jew tossikoloġiċi tas-sustanza(i) kkonċernata(i), inklużi l-metaboliti fil-każ ta' riskju identifikat, li tkun inkisbet matul it-twettiq tat-testijiet u l-provi l-oħra meħtieġa minn dan ir-Regolament."

(v) jiżdied il-punt (4) li ġej:

"Għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom jew li jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati, l-elementi li ġejjin, li huma bbażati fuq il-prinċipji ġenerali stabbiliti fl-Anness II tad-Direttiva 2001/18/KE, għandhom jiġu indirizzati fil-valutazzjoni tar-riskju ambjentali:

(a) deskrizzjoni tal-organiżmu ġenetikament modifikat u l-modifiki introdotti u l-karatteristiċi tal-prodott lest[1]; kontroreferenza għal partijiet oħra tal-applikazzjoni hija aċċettabbli.;

(b) identifikazzjoni u karatterizzazzjoni tal-perikli għall-ambjent, għall-annimali u għas-saħħa tal-bniedem;

(c) karatterizzazzjoni tal-esponiment li tivvaluta l-probabbiltà li l-perikli identifikati jimmaterjalizzaw;

[1] Tista' ssir kontroreferenza għal partijiet oħra tal-applikazzjoni.

(d) karatterizzazzjoni tar-riskju filwaqt li jitqies id-daqs ta' kull periklu possibbli u l-probabbiltà li jseħħ dak l-effett avvers;

(e) strateġiji ta' minimizzazzjoni tar-riskji proposti biex jiġu indirizzati r-riskji identifikati."

(vi) It-Taqsima IIIa.3A6.2 titħassar.

(4) Fit-taqsima IIIb.2C2.1, jitħassar il-punt (5).

(5) It-Taqsima IIIb.3D hija emendata kif ġej:

(i) fil-punt (1), jiżdied il-paragrafu li ġej:

"Id-dettalji tal-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għandhom jiġu pprovduti f'konformità mal-gwida ppubblikata mill-Aġenzija. Fejn ir-riskji ambjentali għal prodott mediċinali veterinarju jkunu diġà ġew ivvalutati, tista' tiġi pprovduta ġustifikazzjoni rilevanti għan-nuqqas ta' sottomissjoni ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali ġdida."

(ii) fil-punt (2), l-ewwel paragrafu huwa sostitwit b'dan li ġej:

"Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali għandha ssegwi approċċ gradwali. L-ewwel fażi għandha tivvaluta l-esponiment potenzjali tal-ambjent għall-prodott u l-livell ta' riskju assoċjat ma' esponiment bħal dan, filwaqt li tikkunsidra b'mod partikolari l-punti li ġejjin:"

(iii) il-punt (5) huwa sostitwit b'dan li ġej:

"Għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom jew li jikkonsistu minn organiżmi ġenetikament modifikati, l-elementi li ġejjin, li huma bbażati fuq il-prinċipji ġenerali stabbiliti fl-Anness II tad-Direttiva 2001/18/KE, għandhom jiġu indirizzati fil-valutazzjoni tar-riskju ambjentali:

(a) deskrizzjoni tal-organiżmu ġenetikament modifikat, il-modifiki introdotti u l-karatteristiċi tal-prodott lest; kontroreferenza għal partijiet oħra tal-applikazzjoni hija aċċettabbli;

(b) identifikazzjoni u karatterizzazzjoni tal-perikli għall-ambjent, għall-annimali u għas-saħħa tal-bniedem;

(c) karatterizzazzjoni tal-esponiment li tivvaluta l-probabbiltà li l-perikli identifikati jimmaterjalizzaw;

(d) karatterizzazzjoni tar-riskju filwaqt li titqies il-firxa ta' kull periklu possibbli u l-probabbiltà li jseħħ dak l-effett avvers;

(e) strateġiji ta' minimizzazzjoni tar-riskji proposti biex jiġu indirizzati r-riskji identifikati."

(6) It-Taqsima IIIb.3E. titħassar

(7) It-Taqsima V.1.3.2 titħassar.